



REC'D 18 JUN 2003

WIPO PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 14 358.7

Anmeldetag: 28. März 2002

Anmelder/Inhaber: Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim/DE

Bezeichnung: Verfahren und Meßsystem für die Untersuchung des
Augenhintergrunds

IPC: A 61 B 3/12

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 9. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

Verfahren und Meßsystem für die Untersuchung des Augenhintergrunds

Hintergrund

Die Prävalenz der einer Erkrankung an Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie mit vaskulären Netzhauterkrankungen, Glaukomen oder cerebralen Erkrankungen mit Beteiligung des N.opticus in der Bevölkerung ist hoch. Von 100 Personen der Bevölkerung leiden ca 3-4 Personen an Diabetes mellitus, 2-3 Personen an Glaukomen, 5-10 Personen an arterieller Hypertonie (hypertensive Retinopathie, Gefäßverschlüsse). Dies bedeutet, dass ca 10-17% der Gesamt-Bevölkerung an einer dieser Erkrankungen leidet.

Bei Früherkennung dieser Erkrankungen bieten sich jedoch sehr gute Behandlungsmöglichkeiten. Zur Früherkennung sind Screeninguntersuchungen erforderlich, da - wie in Abs. 2 erläutert - eine Untersuchung durch Augenärzte in der Regel erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wird.

Screeninguntersuchungen des Augenhintergrunds sind nur dann erfolgversprechend, wenn sie automatisch durchgeführt werden können und damit frei von Beobachter-Bias werden.

Bilder aus Ophthalmoskopen sind für den menschlichen Betrachter nur dann verwendbar, wenn nach einer manuellen Einstellung der Optik der Augenhintergrund gut ausgeleuchtet ist und der richtige Ausschnitt sichtbar ist. Bild 1 zeigt ein schlecht ausgeleuchtetes Bild; Bild 2 zeigt ein Bild nach einer verbesserten Einstellung.

2 Medizinische Problematik

Nur ein Teil der Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie mit vaskulären Netzhauterkrankungen, Glaukomen und cerebralen Erkrankungen mit Beteiligung des N.opticus wird in den Anfangsstadien

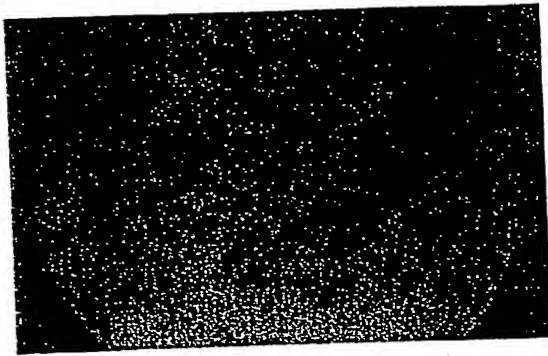


Bild 1: Schlechte Ausleuchtung des Bilds

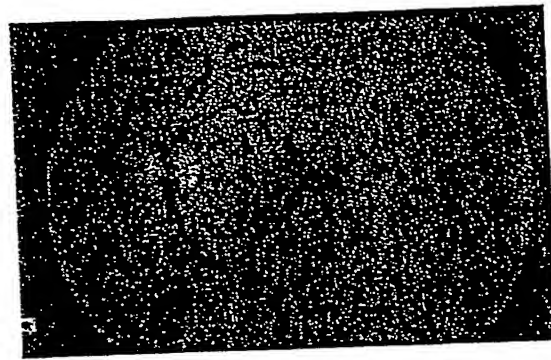


Bild 2: Gute Ausleuchtung des Bilds

dieser Erkrankungen augenfachärztlich untersucht, da der Patient in diesem Anfangsstadium keine subjektiven Sehprobleme hat. Der große Teil dieser Patienten werden augenärztlich nicht untersucht da in der Regel keine Sehstörungen oder Schmerzen empfunden werden. In der Regel erfolgt die augenärztliche Untersuchung erst nach Einsetzen von subjektiven Sehproblemen. Durch Screening werden erkrankte Patienten identifiziert und einer augenfachärztlichen oder internistischen Behandlung zugeführt, die sonst erst nach Jahren oder überhaupt nicht einen Augenarzt oder Internisten aufgesucht hätten. Zusammen mit den in Abs. 1 genannten Daten zur Prävalenz wird klar, dass Vorsorgeuntersuchungen, die zu einer Frühdiagnose und damit zu einer früheren Therapie obiger Erkrankungen führen könnten zu einer erheblichen Kostenreduktion im Gesundheitswesen führen. Folgende Erkrankungen können durch Screening u. a. entdeckt werden:

2.1 Langdauernder, schlecht eingestellter Bluthochdruck

Ca. 5-10% der Bevölkerung leidet an arteriellem Hypertonus, wobei nur die Hälfte von ihrer Krankheit wissen. Veränderungen der Gefäße sind am Augenhintergrund beispielhaft für die Gefäßveränderungen in Gehirn und Niere zu erkennen: Verengung der retinalen Arteriolen, in Abhängigkeit von der Blutdruckhöhe. Je höher das Blutdruckniveau, desto schmaler die retinalen Arteriolen. Das Verhältnis zwischen Venendurchmesser und Arteriolendurchmesser gilt als Maß für das Stadium des arteriellen Hypertonus. Normalerweise beträgt der Quotient aus Durchmesser Arteriole/ Durchmesser Venole ca $\frac{2}{3}$ - $\frac{4}{5}$. Mit zunehmender hypertensiver Mikroangiopathie kommt es zu einem abnehmenden Durchmesser der Arteriole, fokalen Vasoconstrictionen und zu veränderten Gefäßwandreflexen. Bei hypertensiver Retinopathie verändert sich der Quotient aus Durchmesser Arteriole zu Durchmesser Venole auf ca. $\frac{2}{5}$ - $\frac{1}{5}$. In einer Untersuchung an 13.000 Patienten mit Ausmessung retinaler Gefäße konnte ein quantitativer vaskulärer Risiko-Index entwickelt werden, der signifikant korrelierte mit den mittleren manuell ermittelten Blutdruckwerten und dem Schlaganfallrisiko.

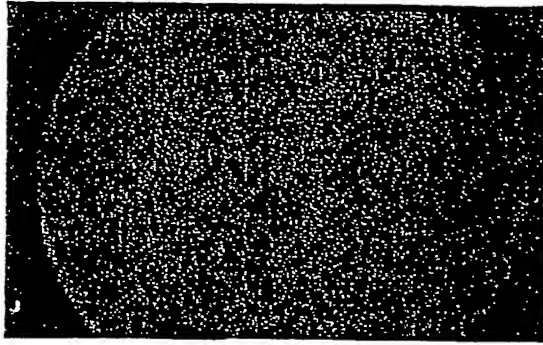


Bild 3: Gute Ausleuchtung des Bilds, aber falscher Ausschnitt

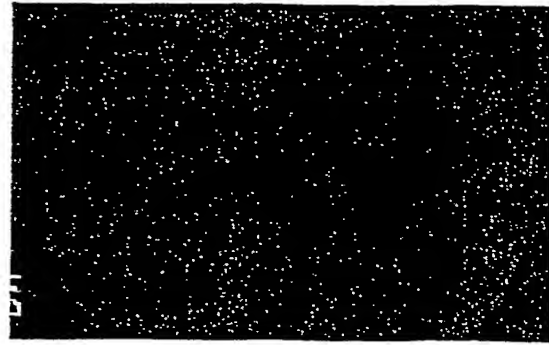


Bild 4: Schlechte Ausleuchtung des Bilds, aber verwendbar

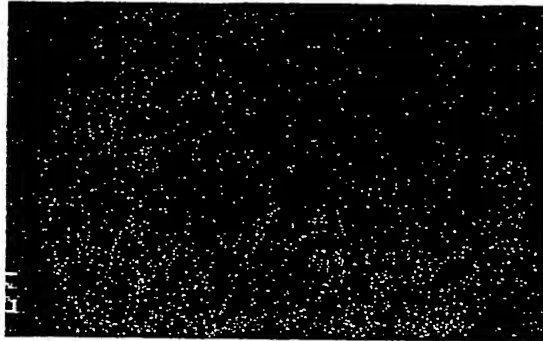


Bild 5: Schlechte Ausleuchtung des Bilds, falscher Ausschnitt

2.2 Schlecht eingestellter Diabetes mellitus

Diabetische Retinopathie: Der D.m. stellt eine Volkskrankheit dar. Die Prävalenz des D.m. beträgt in der Bevölkerung ca 4.5- 5%. In der Altersgruppe der über 70- jährigen leiden ca. 20% an D.m. Jedes Jahr erblinden in Deutschland etwa 1800 Diabetiker, weil die diabetische Retinopathie nicht rechtzeitig erkannt und zu spät behandelt wird. Mit den zu Verfügung stehenden Mitteln könnte bei einem Großteil der Erkrankten eine Erblindung verhindert werden. Die häufigste Erblindungsursache bei Diabetiker ist das Makulaödem. Beim D.m. Typ II stellt das Makulaödem die mit Abstand häufigste Bedrohung der Sehschärfe dar. Voraussetzung für eine erfolgreiche Laserbehandlung ist eine optimale Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks. Die Photokoagulation mit Laser ist am erfolgreichsten, wenn die diabetische Retinopathie in einem frühen Stadium mit gutem Sehvermögen sich befindet. Eine Verschlechterung des Sehvermögens lässt sich durch eine Therapie nur in seltenen Fällen rückgängig machen. Fortgeschrittene Netzhautveränderungen mit Gefäßneubildungen und Glaskörperblutungen lassen sich nicht mehr ambulant behandeln und benötigen einen stationären Aufenthalt. Ein rechtzeitiges Screening der diabetischen Retinopathie und die stadiengerechte Laserbehandlung kann das dieses Stadium mit Erblindung in den allermeisten Fällen verhindern. Durch Screening und Zusammenarbeit von Allgemeinärzten, Internisten und Augenärzten kann dieses Ziel erreicht werden.

2.3 Grüner Star

Epidemiologie des Glaukoms: Die Glaukomerkrankung ist ein bedeutender Faktor im öffentlichen Gesundheitswesen, die den dritthäufigsten Grund für einen Arztbesuch bei Erwachsenen in den USA 1991-1992 darstellt. Neueste Untersuchungen zeigen, dass weltweit das Glaukom („Grüner Star“) die zweithäufigste Ursache für Blindheit nach der Katarakt ist. Im Jahr 2000 werden 67 Mio Menschen an einer Form des Glaukoms erkrankt sein. Die Zahl der Glaukompatienten wird weltweit in den meisten Ländern zunehmen, aufgrund des steigenden Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung. Die Prävalenz von Glaukomen in der Gesamtbevölkerung beträgt 2-3%. Drei Repäsentativuntersuchungen zeigten, dass 4% der Glaukomkranken an der Glaukomerkrankung bereits erblindet ($R/L \text{ Visus} < 1/10$) sind.

Frühdiagnose vermindert Glaukomprogression: Bevölkerungsrepräsentative und klinische Untersuchungen zeigen, dass die Glaukomerkrankung zu einem langsamen Abbau des Gesichtsfeldes führt. Ergebnisse von mehreren Studien 6-8 deuten darauf hin, dass eine antiglaukomatöse Therapie mit Augentropfen zu 50% die Geschwindigkeit der Progression der Glaukomerkrankung vermindert (Verhinderung von initialen Gesichtsfeldverlusten). D. h., die Geschwindigkeit der Glaukomschadenszunahme bei nicht-entdeckten Glaukomerkrankungen ist doppelt so hoch, wie bei behandelten Glaukomerkrankungen. Die Zeitdauer der Phase der nicht-entdeckten Glaukomerkrankung ist deshalb einer der wichtigsten Risikofaktoren für diese Erkrankung. Je länger die Krankheit unentdeckt und unbehandelt bleibt, desto höher ist für den Patienten das Schädigungsrisiko durch das Glaukom. Sorgfältige Vorsorgeuntersuchungen zur frühzeitigen Glaukomerkennung sind deshalb notwendig, um rechtzeitig vor Eintritt von irreparablen Schäden mit einer Therapie beginnen zu können. Je früher die Glaukomerkrankung erkannt wird, desto seltener ist ein stationärer Aufenthalt wegen einer operativen Glaukomtherapie zu erwarten. Die Frühdiagnose des Glaukoms mit frühzeitigem Beginn einer Therapie mit antiglaukomatösen Augentropfen führt zu einer Verlangsamung der Krankheit und damit zu einer selteneren stationären Aufenthalten.

Aufgrund einer Screening-Untersuchung erhält der örtlich behandelnde Arzt die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung für z. B. vaskulären Komplikationen bei schlecht eingestellten arteriellen Hypertonus, diabetische Retinopathie oder Glaukomerkrankung. Damit kann somit frühzeitiger eine Therapie dieser Erkrankungen eingeleitet werden (Intensivierung der antihypertensiven Therapie, Laserkoagulation der Netzhaut bei D. m., antiglaukomatöse Therapie bei Grünem Star).

Stand der Kunst

Zu den Schritten für die technische Realisierung, die in Abs.4 vorgestellt werden sind in der Literatur einige Teile bekannt. Einige Algorithmen sind auch in den Geräten für die augenärztliche Untersuchung bereits realisiert.

3.1 Aktives Sehen

Die Anpassung der Aufnahmeparameter an das Bildanalyseproblem ist typisch für das so genannte *aktive Sehen*, das aufgabenangepasste und über die Sensorinformation rückgekoppelte Bildverarbeitungsmodule einsetzt. Der wesentliche Unterschied zum bis in die achziger Jahre vorherrschenden so genannten *Marr-Paradigma* besteht in der Verwendung eines geschlossenen Regelkreises zwischen Sensorik und Aktorik. Die wichtigsten Aspekte des aktiven Sehens ist die Selektion im Raum, in der Zeit, in der Genauigkeit und in der Auflösung. Die Verarbeitung beschränkt sich bei der räumlichen Selektion auf den Teil des Bilds, der zur Lösung einer Aufgabe relevant ist. Dabei wird angestrebt, die Sensordaten an die gestellte Aufgabe durch Veränderung der Auflösung anzupassen. Für die zeitliche Selektion wird beispielsweise untersucht, ob in einer Bildfolge zwischen zwei aufeinander folgenden Bildern wesentliche Unterschiede auftreten. Falls dies nicht der Fall ist, entfällt die Notwendigkeit, jedes Bild vollständig neu zu bearbeiten. Die Algorithmen beschränken sich bei der Selektion in der Zeit auf die Teile der Bildfolge, die für die Lösung der gestellten Aufgabe notwendig sind und vermeiden redundante Berechnungen.

Die Selektion in Raum, Zeit und Auflösung wird in als eine der wichtigsten Ziele des aktiven Sehens genannt. Eine Selektion kann durch ortsvariantes Sehen oder Sensoren mit variierender Auflösung erreicht werden. Oft ist es nicht erforderlich, die besten und damit möglicherweise aufwändigsten Verfahren zur Lösung eines Problems einzusetzen; stattdessen kann ein einfacheres und meist schnelleres Verfahren die benötigte Information liefern. Auch die höchste erreichbare Genauigkeit wird nicht immer benötigt, wenn eine gröbere Schätzung genügt. Auch der Mensch kann sich beispielsweise in einem Zimmer bewegen, obwohl er mit seinen Augen im Entfernungsbereich von 2-5 Metern eine Abstandsschätzung nur auf mehrere Zentimeter genau vornehmen kann. Zum Greifen von näher liegenden Gegenständen ist die Abstandsermittlung dagegen erheblich genauer.

3.2 Medizin

Die Vorteile eines automatischen Screenings für die behandelnden Ärzte und Patienten sind vielfältig. Vorteilhaft für die Patienten ist, dass eine Screeninguntersuchung des Augenhintergrundes via „Telebefundung“ schnell und ohne zusätzliche Terminvereinbarungen und ohne Pupillenerweiterung durch einen Facharzt für Augenheilkunde erfolgt. Der Patient wird sensibilisiert in Bezug auf die Bedeutung von Augenhintergrunduntersuchungen bei bestimmten internistischen Krankheitsbildern.

Das allgemeinärztliche Untersuchungszentrum erhält via Telebefundung schnell einen Screening-Befund über den Status der Netzhautgefäße und des Sehnerven. Bei verdächtigen oder pathologischen Befunden bei der Telebefundung erfolgt der Rat sich einer ausführlichen augenfachärztlichen oder internistischen Untersuchung mit Pupillenerweiterung und eventueller Therapie beim örtlichen Augenarzt/Internist vorzustellen. Der dazugezogene behandelnde Arzt (Augenarzt/Internist/Allgemeinarzt) erhält schnell bei diesen Risikopatienten einen zusätzlichen wichtigen Befund (Status der Netzhautgefäße, der Makula und des N.opticus).

Entscheidender Vorteil für dieser Methode ist der diagnostische und klinische Zugewinn für alle Beteiligten.

Ein Screeningssystem führt langfristig aufgrund einer früheren Diagnosestellung und einem früheren Einsetzen der Therapie (rechtzeitige Einleitung einer verstärkten antihypertensiven Therapie bei Hypertoniker zur Prophylaxe von Schlaganfällen, rechtzeitige Glaukombehandlung bei beginnendem Glaukomschaden am N.opticus, rechtzeitige Einleitung einer Laserbehandlung bei diabetischer Retinopathie) zu einer deutlichen Kostenersparnis im Gesundheitssystem.

4 Technische Beschreibung

Die Strategie des so genannten Aktiven Sehens [9] gestattet es, die Aufnahmesensorik in einem geschlossenen Kreislauf von Sensor und Aktor so anzupassen, dass eine im Sinne der Bildanalyse optimale Aufnahme ermöglicht wird.

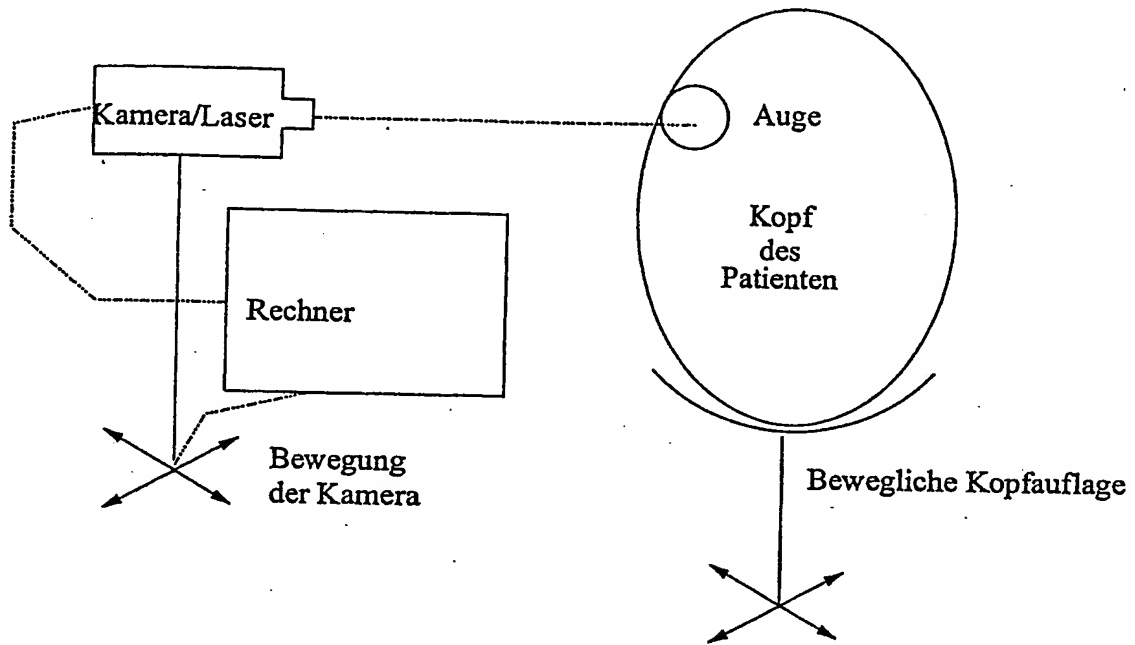


Bild 6: Skizze des technischen Aufbaus

4.1 Steuerung

Für die im Abs. 2 dargestellte Problematik bedeutet dies, dass die Parameter des Ophthalmoskops so verändert werden, dass eine gleichmäßige und vollständige Ausleuchtung des Augenhintergrunds vorliegt und der nötige Ausschnitt sichtbar ist. Nur so ist eine Klassifikation möglich.

Die erforderlichen Schritte sind dabei die folgenden:

1. Bildaufnahme
2. Beurteilung der Bildqualität
3. Klassifikation mit dem Ergebnis der Klasse und Entscheidungssicherheit
4. Veränderung der Kameraparameter (Beleuchtung, Position)
5. Erneute Beurteilung der Bildqualität und Klassifikation
6. Beurteilung der Veränderung in der erkannten Klasse und in der Sicherheit der Entscheidung

7. Falls das Bild noch nicht gut genug ist und die Entscheidungssicherheit noch zu niedrig ist, wird eine erneute Veränderung der Kameraparameter und Wiederholung von Schritt 6 durchgeführt

Dieser Kreislauf ist in Bild 7 schematisch dargestellt. Die technische Realisierung beruht auf der gewohnten Anordnung bei der Untersuchung, die schematisch in Bild 6 dargestellt ist. Durch die Erfindung wird die bewegliche Kopfaufgabe unverändert belassen, d. h., die Position der zu untersuchenden Person wird manuell justiert. Neu sind Aktoren, die die Kamera bewegen und die Beleuchtung so steuern, dass die Erkennungssicherheit maximiert wird.

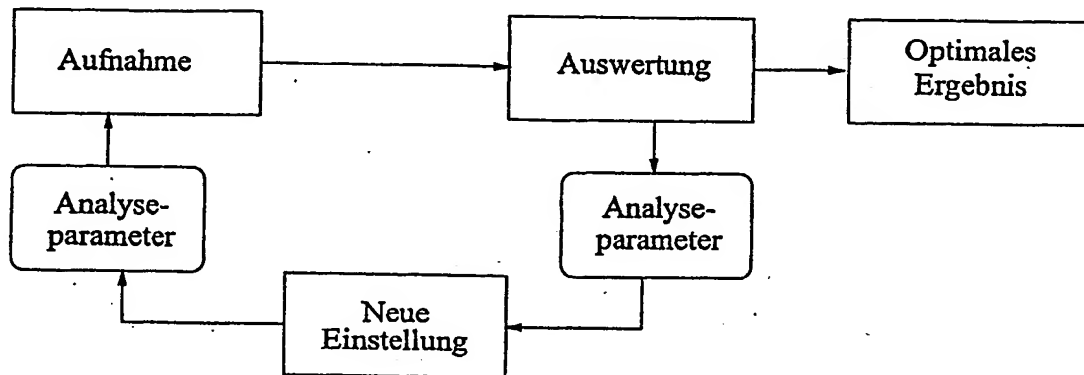


Bild 7: Schema der automatisch adaptierenden Bildaufnahme zur Optimierung der Klassifikationssicherheit

Die Verfahren zur Durchführung der einzelnen Schritte sind dabei im Wesentlichen bekannt. Die Kombination der Schritte zu einem Kreislauf aus Sensor und Aktor mit dem Ziel, die Entscheidungssicherheit zu maximieren, sind in der Literatur bislang nach Kenntnis der Erfinder nicht zu finden.

Die Klassifikation selbst ist ebensowenig wie die Merkmalsbildung Teil der Erfindung.

4.2 Realisierung

Aktorik am Ophthalmoskop ist noch zu entwickeln. Hierzu sind Standardkomponenten zur Kamerasteuerung verwendbar. Die erforderliche Prüfung durch die Medizinische Geräteverordnung ist als aufwändig einzustufen.

5 Neuigkeitswert

Der Neuigkeitswert der Erfindung ist hoch, da nur damit eine erfolgreiche automatische Untersuchung breiter Bevölkerungsschichten auf Basis von Fundusbildern durchgeführt werden kann.